

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

POWERED BY **Dialog****New percutaneous rate controlled delivery system - comprising drug, penetration enhancer and polymeric particles in a matrix layer****Patent Assignee:** ADV POLYMER SYST IN**Inventors:** HELLER J; KATZ M; NACHT S**Patent Family**

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
EP 399765	A	19901128	EP 90305492	A	19900521	199048	B
JP 3005419	A	19910111	JP 90130407	A	19900522	199108	
US 5028435	A	19910702	US 89355718	A	19890522	199129	
EP 399765	A3	19920916	EP 90305492	A	19900521	199339	

Priority Applications (Number Kind Date): US 89355718 A (19890522)**Cited Patents:** NoSR.Pub; EP 227252 ; EP 306236 ; EP 328145 ; US 3598123 ; US 3797494 ; US 3996934**Patent Details**

Patent	Kind	Language	Page	Main IPC	Filing Notes
EP 399765	A				
Designated States (Regional): AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE					

Abstract:

EP 399765 A

System for percutaneous rate-controlled delivery comprises (a) means for mechanically supporting the matrix layer, (b) drug within the matrix layer, (c) chemical penetration enhancer within the matrix layer, and (d) polymeric particles dispersed in the matrix layer defining a network of internal pores which entrap and release at least one of (c) and (b) into the matrix layer at preselected rates whereby the rate of (c) or (b) release controls the rate at which (b) is systematically absorbed by a host.

USE/ADVANTAGE - Transdermal delivery has the advantage of optimisation of systemic conc., enhanced therapeutic efficacy, reduced frequency of dosage, reduced side-effects and hepatic by-pass which can increase the effectiveness of (b). Isolation of (c) and the matrix layer prevents adverse chemical reactions between them and the slow release rate over an extended period of time minimises adverse effects due to relatively high concns. of (c). The system may be used to treat all types of vertebrate hosts by placing externally on the skin or it may be used internally in the form of implants, oral lozenges, suppositories, intrauterine devices, ocular inserts etc. When used externally it may be necessary to periodically rub the backing layer to release (c) (and opt. (b)) from the polymeric particles into the matrix layer. The system is useful with practically all drugs esp. those requiring (c) to increase transport of the drug across the skin. (10pp Dwg.No.1/4)

US 5028435 A

A drug is released in a controlled manner by a device consisting of (A) a matrix layer, pref. consisting, e.g., of ethene/vinyl acetate copolymer, plasticised PVC, (B) a mechanical support for layer (A), (C) a drug distributed in (A), (D) numerous polymer particles dispersed in (A) defining a network of internal pores entrapping and releasing a chemical penetration enhancer into (A) at a release rate controlling the rate of systematic absorption of the drug from the matrix by a host, and pref. also (E) means to secure (B) to the skin or membrane of the host, pref. an adhesive surface. The drug can be, e.g., an analgesic, antihistamine, antipyretic, antitussive, vasodilatory, vitamin. The penetration enhancer is, e.g., a lipophilic solvent, alkyl morpholine, a surfactant, urea. ADVANTAGE - Any adverse interaction between the enhancer and matrix layer is effectively prevented.

(10pp)

Derwent World Patents Index

© 2003 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 8469383

⑫ 公開特許公報(A)

平3-5419

⑬ Int. Cl.⁵

A 61 K 9/70

識別記号

3 4 5

庁内整理番号

7624-4C

⑭ 公開 平成3年(1991)1月11日

審査請求 未請求 請求項の数 10 (全12頁)

⑮ 発明の名称 経皮ドラッグデリバリーシステムおよび方法

⑯ 特 願 平2-130407

⑰ 出 願 平2(1990)5月22日

優先権主張 ⑱ 1989年5月22日 ⑲ 米国(US) ⑳ 355718

㉑ 発 明 者 マーティン キャッツ アメリカ合衆国, カリフォルニア 94025, メンロ パーク, ホイツトニー コート 5

㉒ 発 明 者 セルジオ ナット アメリカ合衆国, カリフォルニア 94022, ロス アルトス・クインヒル アベニュー 289

㉓ 発 明 者 ジョージ ヘラー アメリカ合衆国, カリフォルニア 94062, ウッドサイド, スカイウッド ドライブ 45

㉔ 出 願 人 アドバンスト ポリマー システムズ, イン アメリカ合衆国, カリフォルニア 94063, レッドウッドコーポレイテッド シティ, ヘブン アベニュー 3696

㉕ 代 理 人 弁理士 青 木 朗 外3名

明 細 書

1. 発明の名称

経皮ドラッグデリバリーシステムおよび方法

2. 特許請求の範囲

1. 速度調節ドラッグデリバリー装置であって、マトリックス層を機械的に支持するための手段；マトリックス層内部の薬剤；

マトリックス層内部の化学浸透エンハンサー；

および

マトリックス層中に分散された多数のポリマー粒子を含んで成り、前記粒子は、化学浸透エンハンサーおよび薬剤のうちの少なくとも一方を含みそして予め選択された速度でマトリックス層中に放出する内部細孔網状構造の境界を定めており、それによりエンハンサーまたは薬剤の放出速度が宿主により薬剤が系統的に吸収される速度を調節する装置。

2. 前記化学浸透エンハンサーが前記ポリマー粒子中に含まれそして前記薬剤が前記マトリックス層中に直接存在する、請求項1に記載の装置。

3. 前記化学浸透エンハンサーおよび薬剤が両方とも前記ポリマー粒子中に存在する、請求項1に記載の装置。

4. 前記薬剤が前記ポリマー粒子中に含まれそして前記化学浸透エンハンサーが前記マトリックス層中に直接存在する、請求項1に記載の装置。

5. 患者への速度調節ドラッグデリバリーシステムのための装置であって、

マトリックス層；

マトリックス層中に分散された多数のポリマー粒子であって、内部細孔網状構造の境界を定めている非崩壊性架橋構造を含んで成る粒子；

マトリックス層内部の薬剤および化学浸透エンハンサーであって、薬剤およびエンハンサーの少なくとも一方がポリマー粒子の細孔網状構造の内部に存在し；および

マトリックス層を含有しそしてマトリックス層を患者の予め選択された皮膚または膜領域に暴露するための手段、

を含んで成る装置。

6. 前記化学浸透エンハンサーがポリマー粒子の細孔網状構造内部に存在し、そして前記薬剤が前記細孔網状構造内部に存在しない、請求項5に記載の装置。

7. 前記化学浸透エンハンサーが第一グループのポリマー粒子の細孔網状構造内部に存在し、そして前記薬剤が第二グループのポリマー粒子の細孔網状構造内部に存在する、請求項5に記載の装置。

8. 前記薬剤が前記ポリマー粒子の細孔網状構造内部に存在し、そして前記化学浸透エンハンサーが前記網状構造内部に存在しない、請求項5に記載の装置。

9. 宿主への薬剤の系統的投与方法であって、宿主の予め選択された皮膚または膜領域を薬剤に暴露し、ここで薬剤は皮膚または膜の吸収容量を上回る濃度で存在し、そして

予め選択された皮膚または膜領域を、皮膚または膜を通した薬剤の吸収速度を増加させることのできる化学浸透エンハンサーに暴露し、ここで薬

投与経路である。経皮デリバリーは薬剤源を患者の皮膚に延長された期間の間暴露することにより達成される。典型的には、薬剤はマトリックスまたは貯蔵槽の中に組込まれ、そこから患者の皮膚上に放出される。放出速度は、貯蔵槽と皮膚との間に置かれた膜により、一体式装置からの拡散により、またはデリバリーシステムにおける速度調節バリアーとして働く皮膚自身により、調節することができる。経皮デリバリーは、使用濃度の最適化、治療効能の増加、投薬回数の減少、副作用の減少、および薬剤の有効活性を増加し得る肝バイパスを含む多数の利点を有する。

経皮ドラッグデリバリーシステムを考案する時には様々な要因を考慮しなければならない。本発明にとって特に重大なのは、特定の薬剤療法を最適化するために、皮膚への薬剤放出速度および皮膚を通過する薬剤の浸透速度を注意深く制御しなければならないことである。薬剤を装置から皮膚に送出す速度は、薬剤貯蔵槽と皮膚との間に置かれる速度制限膜の使用により最も有利に調節され

る。皮膚が薬剤に対して十分に浸透性である（即ち、膜を通過する速度よりも皮膚を通る吸収速度の方が大きい）と仮定すれば、膜は患者により体験される投薬速度を調節するために働くだろう。

ことを含んで成る方法。

10. 前記エンハンサーのデリバリー速度が、前記エンハンサーを含みそして予め選択された速度で前記エンハンサーを放出する内部細孔網状構造の境界を定めている非崩壊性架橋構造を含んで成るポリマー粒子からの放出により調節される、請求項9に記載の方法。

3. 発明の詳細な説明

（産業上の利用分野）

本発明は、一般に経皮投与のためのシステムおよび方法に関し、より詳しくは、経皮ドラッグデリバリー装置のマトリックス層内に薬剤および／または経皮薬剤エンハンサーを充填するための多孔質非崩壊性ポリマー粒子の利用に関する。

（従来の技術および発明が解決しようとする課題）

経皮デリバリーは様々な状況下で好ましい薬剤

る。皮膚が薬剤に対して十分に浸透性である（即ち、膜を通過する速度よりも皮膚を通る吸収速度の方が大きい）と仮定すれば、膜は患者により体験される投薬速度を調節するために働くだろう。しかしながら、比較的不浸透性の薬剤の場合には、事態は幾分複雑である。所望の薬剤が、治療上有益な血液濃度を達成するのに十分に高い速度で皮膚を通過して輸送できない場合、薬剤浸透性を高めるために様々なイオン導入および化学的アプローチが提案されている。本発明にとって特に重要なのは、角質層を通る薬剤の輸送を増加させるために化学浸透エンハンサーを薬剤と同時に投与できることである。

最も普通には、化学浸透エンハンサーは、経皮デリバリー装置の貯蔵槽またはマトリックス層中の薬剤と混合されるだろう。次いでエンハンサーは薬剤と同じ速度論下で放出されるので、皮膚界面における薬剤およびエンハンサーの濃度はそれらの個々の初期濃度を変化させることによる以外には個別に調節することができない。薬剤とエンハ

ンサーの放出速度を個別に調節できないことは、経皮デリバリーシステムの設計をより難しくする。例えば、所望の放出速度をもたらすのに必要な濃度を達成するために、過剰の薬剤および／またはエンハンサーを提供することが必要であるかもしれない。

経皮装置から患者の皮膚への薬剤輸送速度の調節を改善するために、化学浸透エンハンサーの放出速度と薬剤の放出速度との相互作用を断つ装置を提供することが望ましいであろう。特に、薬剤と化学浸透エンハンサーの両方の量および両方の放出速度が該装置内部で個別に調節できるように経皮デリバリー装置を提供することが望ましいだろう。こうして、過剰の薬剤および／またはエンハンサーを使用する必要がなくなり、そして効率的な薬剤利用が最大化され得る。

米国特許第 4,687,481号は、裏面シートおよび間に貯蔵槽を有するマクロ多孔質表面膜を含む経皮デリバリーシステムを記載している。貯蔵槽は、その中に薬剤含有粒子が分散される吸蔵性液体基

剤を含有する。前記粒子は、薬剤-ポリマー固体またはポリマーによりコーティングされた薬剤粒子の形である。米国特許第4,692,462号は、経皮デリバリーシステム内部に薬剤を含めるための荷電したイオン交換樹脂の利用を開示している。該樹脂を含むゲル層内部の塩濃度が、薬剤放出速度を調節するために変更される。米国特許第3,797,494号および第 3,731,683号は、接着層中に分散したマイクロカプセル中に薬剤が組み込まれている経皮パッチを開示している。薬剤の放出速度はマイクロカプセルからの拡散により調節される。米国特許第 3,854,480号は、速度調節膜内部の固体貯蔵槽中に固体薬剤粒子が分散されているドラッグデリバリー貯蔵槽装置を開示している。ドイツ国特許出願DE 3333444A1は、ゼラチンマトリックス層を有し、活性物質が特定の担体に適用される経皮パッチを記載している。日本国特許出願59-84812は、樹脂シート中に薬剤含有粒子が分散されている調節放出装置を開示している。EPO 226 240 は、中に生物活性物質含有粒子が分散されている局所通

用エマルジョンを開示している。EPO 241 178 は、ガムへの適用のための水溶性ポリマー中に分散されたポリマー粒子中の抗生物質を開示している。次の米国特許もまた着目される： 4,764,382； 4,747,845； 3,993,073； 3,948,254； 3,948,262； および3,598,122。

〔課題を解決するための手段〕

脊椎動物宿主への薬剤の速度調節デリバリーシステムおよび方法が提供される。該システムは、バックリングを有するかまたは囲いの中に置かれるマトリックス層を含んで成り、ここで囲いの少なくとも一部分は、投与すべき薬剤並びに宿主の皮膚または膜領域を通過する薬剤の輸送を促進する化学浸透エンハンサーに対して透過性である。薬剤およびエンハンサーはマトリックス層中に存在しており、そしてこのシステムは通常、該システムを皮膚に固定する手段、例えばテープまたは接着層を更に含んで成るだろう。しかし、付着のための特別な手段を全く必要としない挿入物、紙剤、

移植片等の形であることもできる。

本発明によれば、薬剤または化学浸透エンハンサーのいずれか一方（または両方）の少なくとも一部分は、マトリックス層内部に分散された多数のポリマー粒子中に含まれるだろう。ポリマー粒子は、薬剤および／またはエンハンサーをトラップしそして予め決められた速度でマトリックス層中に放出する内部細孔の網状構造の境界を定める非崩壊性の架橋構造を含んで成り、それによりエンハンサー対薬剤の相対放出速度が皮膚または膜を通過して薬剤が輸送される速度を決定する。

好ましい態様においては、化学浸透エンハンサーはポリマー粒子中に存在し、一方薬剤はマトリックス層内部に液体または固体として存在する。薬剤は宿主の皮膚または膜の吸収容量を上回る量および濃度で存在し、系統的な薬剤輸送の速度は、マトリックス中へのエンハンサーの放出速度を調節することにより調節される。マトリックス層中へのエンハンサーの放出はマトリックス中へのエンハンサーの放出速度を決定する粒子の物理的性

質を選択することにより薬剤濃度とは無関係に調節され得る。あるいは、薬剤もポリマー粒子中に含まれていてもよい。粒子の各セットからの放出速度を適切に選択することにより、マトリックス層中へのエンハンサーと薬剤の両方の放出を個別に調節でき、デリバリー速度の比の最適化を可能にする。

本発明の特定の利点は、マトリックス層からのエンハンサーの隔離において見つかる。エンハンサーの溶媒和性質のため、エンハンサーとマトリックス層との間に不利な化学相互作用がしばしば存在する。これは、マトリックス層が接着パッチ構造において皮膚に接着する接着層である時特に当てはまる。本発明の乾燥ポリマー粒子内へのエンハンサーの隔離は、そのような妨害を最小にする。更に、より長期間に渡る遅い放出速度は、他の方法で比較的高温度のエンハンサーが与えるであろう影響を最小にする。

本発明のドラッグデリバリーシステムは、マトリックス層およびバックリングまたは囲いを含んで

成り、ここで該マトリックス層は、処置される宿主の皮膚または膜領域を通る薬剤の輸送を促進するように選択されたエンハンサーおよび薬剤を含む。薬剤とエンハンサーのうちの少なくとも一方は、マトリックス層中に分散された多数のポリマー粒子の内部に含まれ、該粒子は所望の速度の薬剤の経皮輸送を提供するように選択された速度で薬剤および/またはエンハンサーを放出する。好ましくは、エンハンサーだけがポリマー粒子中に存在し、そして薬剤は固体または液体としてマトリックス層中に直接存在するだろう。ポリマー粒子からのエンハンサーの放出速度が、薬剤輸送速度を決定する速度限定要因であろう。

ドラッグデリバリーシステムのバックリングまたは囲いは、主としてマトリックス層のための機械的支持として意図される。最も単純な場合には、マトリックス層が直接宿主の皮膚または膜に暴露され、そしてバックリングは皮膚に固定することのできるストリップまたはパッチであり、典型的にはマトリックスが接着剤として働く。典型的には

経皮パッチと呼ばれるそのような構成物では、バックリングは薬剤およびエンハンサーに対して普遍不透過性であろう。そのような不透過性は薬剤とエンハンサーの損失を抑制し、そしてポリマー粒子からのエンハンサーまたは薬剤の放出を促進するために使用者がパッチをこすることができ、従って薬剤吸収速度を増加させる。適当なバックリング材料は、通常薄い軟質フィルムまたは布、例えば織布および不織布、重合フィルム、例えばポリエチレン、ポリプロピレンおよびシリコーンゴム；金属フィルムおよびホイル等であろう。

幾分複雑な設計においては、マトリックス層は部分的にまたは全体的に囲いの中に含まれ、ここで囲いの少なくとも一部分は薬剤およびエンハンサーに対して透過性であろう。典型的には、そのような囲いは2種以上の異なる材料から形成されるだろう。ここで宿主の皮膚または膜と接する囲いの部分のみが透過性材料から形成される。その方法では、薬剤およびエンハンサーに対して不透過性である囲いの残りの部分が、薬剤とエンハン

サーの損失を抑制し、そして使用者が経皮装置をこすり薬剤輸送速度を増加させることができる。適当な不透過性膜材料は速度制限することができ、即ち膜を通過しそして患者の皮膚または膜を通過して輸送され得る薬剤の量を制限することができる。しかしながら、より普通には、該膜は速度制限膜ではなく、その代わり経皮装置は、患者へ薬剤が輸送される速度を決定するためにポリマー粒子からエンハンサーおよび/または薬剤が放出される速度を当てにするだろう。

適当な透過性膜材料は、所望の透過性の程度、薬剤の性質、エンハンサーの性質、および該装置を構成するものに関する機械的問題に基づいて選択することができる。

典型的な透過性膜材料は、広範な天然および合成ポリマー、例えばポリジメチルシロキサン（シリコーンゴム）、エチレン-酢酸ビニルコポリマー(EVA)、ポリウレタン、ポリウレタン-ポリエーテルコポリマー、ポリエチレン、ポリアミド、ポリ塩化ビニル(PVC)、ポリプロピレン、ポリカ

ーボネート、ポリテトラフルオロエチレン(PTFE)、セルロース系材料、例えばセルローストリアセテートおよび硝酸／酢酸セルロース、並びにヒドロゲル、例えば2-ヒドロキシエチルメタクリレート(HEMA)を含む。

本発明の経皮デリバリーシステムの中のマトリックス層の主目的は、マトリックス中へそして宿主の皮膚または膜へ化学浸透性エンハンサーおよび／または薬剤を放出するポリマー粒子を含むことである。好ましくは、該粒子中にエンハンサーのみが含まれ、一方薬剤はマトリックス層中に直接存在するだろう。薬剤はマトリックス層中に可溶性であるか、部分的に可溶性であるか、または不溶性であることができる。好ましくは、デリバリーシステム中に提供される薬剤の濃度および量を最大にするために、薬剤は飽和されており、より好ましくは過飽和されている。普通、マトリックスがそこからの薬剤の拡散を実質上阻害しないように、薬剤はエンハンサーよりもずっとマトリックス中に可溶性であろう。マトリックスは通

常薬剤のデリバリー速度を調節しないので、マトリックス層内での薬剤の溶解性は、多数の従来のドラッグデリバリーシステムの設計における程重要な要因ではない。同様に、エンハンサーもマトリックス層中に可溶性であるか、部分的に可溶性であるか、または不溶性であることができる。普通、使用前にマトリックス層中に溶解されるエンハンサーの量を最小にするので、エンハンサーは部分的に可溶性かまたは不溶性であろう。マトリックス層に不溶であるエンハンサーは、ポリマー粒子内へのエンハンサーの保持を促進し、エンハンサーとマトリックス材料(並びに薬剤とも)との間の化学的相互作用を最小にするであろう。更に、マトリックス層中へのエンハンサーの放出はポリマー粒子の速度論により制御されるだろう。一度マトリックス層中に放出されれば、エンハンサーは薬剤を溶解し、そしてマトリックス-皮膚界面に分散し、そこで皮膚または膜バリアーを通過する薬剤(通常は過剰に存在する)の輸送を増加させることができるだろう。

マトリックス層に適する様々な材料が利用可能である。そのような材料は、生体適合性であり、医療装置に要求される純度規準を満たすことができ、所望の形状に二次加工でき、化学的に安定であり(好ましくは不活性であり)、そして所望の薬剤およびエンハンサー輸送速度論に備えて改質できる(典型的には架橋率、化学構造、ポリマーブレンドおよび可塑剤を操作することにより)べきである。適当な材料は、エチレン-酢酸ビニルコポリマー、架橋シリコーンゴム、可塑化ポリ塩化ビニル、ポリウレタン、微孔質ポリプロピレン等を包含する。

本発明のデリバリーシステムは、宿主に経皮輸送され得る実質上全ての薬剤に関して有用である。特に、本発明は、宿主の皮膚または膜バリアーを通る薬剤の輸送を行うかまたは増加させるために化学浸透エンハンサーを必要とするかまたはそれにより有益となる薬剤に関して有用であろう。

本発明のシステムにより輸送され得る模範的な薬剤は、鎮痛薬、麻酔薬、駆虫薬、解毒薬、制吐

薬、抗ヒスタミン薬、抗マラリア薬、抗菌薬、解熱薬、防腐薬、抗結核薬、鎮咳薬、抗ウイルス薬、心作用薬、瀉下薬、化学療法薬、コルチコイド(ステロイド)、抑制薬、診断補助薬、利尿薬、酵素、去痰薬、ホルモン、催眠薬、無機質、栄養補足物、副交感神経作用薬、カリウム補足物、鎮静薬、スルホンアミド、興奮薬、交感神経作用薬、精神安定薬、尿感染防止薬、血管収縮薬、血管拡張薬、ビタミン、キサンチン誘導体等を包含する。

有用な化学浸透エンハンサーは、親油性溶媒、例えばジメチルスルホキシド(DMSO)、ジメチルトルアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド(DMF)および2-ピロリドン；二成分系、例えばプロピレングリコール-オレイン酸、および1,4-ブタンジオール-リノレン酸；環状アルキル、例えばアザシクロアルカン、例えば1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン(Azone®)、アルキルモルホリン、アルカノイルピロリジン、および環状ケトン；エステル、例えばアルキルエステル、プロリルエステルおよび脂肪酸エステル、

例えばイソプロピルミリステートおよびジイソプロピルアジペート；イオン性および非イオン性界面活性剤、例えばアシル化サルコシン、脂肪酸モノアルキルアミド、およびラウラミド DEA；有機酸、例えばクエン酸およびコハク酸；プロピレングリコール；プロピレンカーボネート；並びに尿素を含む。

薬剤、マトリックス層材料および化学浸透エンハンサーの選択を独立的に行うことができないことが推奨されるだろう。むしろ、宿主の皮膚または膜を通過する薬剤の輸送に備えてエンハンサーを選択しなければならないので、薬剤とエンハンサーの性質は相互依存する。更に、マトリックス層材料の化学的および物理的性質もまた多くの点で重要である。普通、エンハンサーを含有するポリマー粒子と薬剤の両方の貯蔵槽として働くことができるようにマトリックス層材料が選択されるだろう。もちろん、他の場合、より広範なマトリックス層材料との適合性を一層促進するために、粒子内部に薬剤を含めることも可能であろう。更

に、マトリックス層中での薬剤および／またはエンハンサーの溶解性は、その中に含めることのできる薬剤の量並びにポリマー粒子から装置-皮膚界面へのエンハンサーの輸送性質の両方を決定するだろう。

それらの基準を念頭に置いて、次の一覧表は薬剤、マトリックスおよびエンハンサーを含んで成る多数の適合性システムを示す。

薬 剤	マトリックス	エンハンサー
コルチコイド	パラフィン	プロピレングリコールおよび／またはプロピレンカーボネート
エストラジオール	架橋シリコンゴム	エタノール
レボノルゲストレル	エチレン酢酸ビニル	酢酸エチル／エタノール

本発明において有用なポリマー粒子は、エンハンサーおよび／または薬剤を含む内部細孔の網状構造の境界を定める。該粒子の性質は重要ではなく、硬質および弾性、球状および非球状、非崩壊

性および侵食性、並びに開放孔および密閉孔の粒子はいずれも適当である。模範的な態様においては、ポリマー粒子は、少なくとも10%、より普通には約20%～約80%の範囲内の架橋密度を有する実質上非崩壊性のビーズである。平均ビーズ直径は、約5 μ m～100 μ m、通常約10 μ m～40 μ mの範囲であろう。

便利には、本発明において有用なポリマービーズは、ポロゲンを含む不混和性相中での適当なモノマーの懸濁重合により形成される。一般に、まずモノマーとポロゲンを一緒に混合し、次いで得られた混合物を不混和性相、通常は水相に懸濁する。次に、不混和性相を攪拌してモノマー混合物の小滴を形成せしめ、そしてモノマー混合物の重合を開始して所望のビーズを形成せしめる。ビーズが形成されたら、ポロゲンを抽出し、そして吸収によりエンハンサー（および所望により薬剤）を導入することができる。しかしながら、ある場合には、抽出なしで懸濁重合生成物を使用できるようにエンハンサーをポロゲンとして使用する

（またはエンハンサーを適当なポロゲンと組合わせる）ことができるだろう。得られたビーズは乾燥粉末であり、通常は常用の混合法により、マトリックス層中に直接組込むことができる。

ポリマー粒子は、硬質または弾性の、球状または非球状の、非崩壊性または侵食性の、および開放孔または密閉孔であることができる。硬質ビーズの調製は下記に詳細に記載され、一方弾性粒子（ヒドロゲル）の調製は多数の文献、例えばKirk-Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology, 第3版、John Wiley & Sons、第3巻、第656-675頁(1981)、並びに米国特許第4,058,491；4,060,678；および4,071,508号に記載されている。ほとんどの粒子調製方法は球状ビーズの形成をもたらすだろう。しかし、非球状の、非対称の、および／または不規則な形状を有するビーズもまた、それらが下記に示す必要な物理的パラメータを満たす限り、使用されるだろう。

適当なポリマー粒子は、望ましくない反応を容易には行わず、広いpH域で安定であり、そして種

和な酸化および還元に耐えるであろう。該粒子は高温で安定であり、そして比較的長い寿命を有するべきである。ポリマー粒子に望ましいパラメーターは次のようである。

	広い範囲	好ましい範囲
粒 径	5-100 μm	10-40 μm
粒子密度	0.4-2.0 g/cc	0.6-1.5 g/cc
細孔容積	0.1-2.0 cc/g	0.3-1.0 cc/g
孔 径	0.001-3 μm	0.003-1 μm
表 面 積	1-500 m^2/g	20-200 m^2/g

該粒子は、天然ポリマー、例えばカルボキシメチルセルロース、セルロースアセテートフタレート、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビノガラクトサン、ニトロセルロース、プロピルヒドロキシセルロースおよびスクシニル化ゼラチン；並びに合成ポリマー、例えばポリビニルアルコール、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリエーテル、ポリエ

ステル、ポリアミド、ポリウレア、エポキシ、エチレン-酢酸ビニルコポリマー、ポリ塩化ビニリデン、ポリ塩化ビニル、ポリアクリレート、ポリアクリロニトリル、塩素化ポリエチレン、アセナルコポリマー、ポリウレタン、ポリビニルピロリドン、ポリ(p-キシレン)、ポリメチルメタクリレート、ポリ酢酸ビニルおよびポリヒドロキシエチルメタクリレートを含む様々なポリマーから形成され得る。

本発明の好ましいポリマー粒子基材は、実質上非崩壊性の細孔構造を有する硬質ポリマービーズを含んで成る。即ち、該ビーズは、プロゲン（後述のビーズ形成において使用される）が抽出されそして細孔が空になった後でさえも、それらの内部細孔構造を実質上保持するだろう。そのようなビーズは、非硬質材料に比べて機械的に安定であり、安定性の小さい材料では破壊または損傷を生じるであろう比較的厳しい条件下における製造、加工および取扱いを可能にする。より重要なのは、下記に詳細に記載されるように、非崩壊性細孔は

化学浸透エンハンサーおよび所望により薬剤前駆体の導入を容易にすることである。

本発明の硬質ポリマービーズは前もって選択された1または複数のモノマーを重合しそして架橋し、重合中のプロゲンの存在に起因する実質上非崩壊性の細孔網状構造を有する分子構造を形成せしめることにより形成される。少なくとも1つのモノマーはポリエチレン性不飽和モノマーであり、そしてポリマーはモノエチレン性不飽和コモノマーを通常含むであろう。次いで下記に詳細に記載されるようにして、モノエチレン性不飽和モノマー対ポリエチレン性不飽和モノマーの比を調整することにより、架橋の程度を調節することができる。エンハンサー（および所望により薬剤）は細孔網状構造内部に取り込まれ、得られた充填された粒子は、該粒子の物理的性質並びにエンハンサーおよび/または薬剤の物理的性質に依存して、前もって選択された速度でエンハンサー（および所望により薬剤）をマトリックス層中に放出する。

本発明の硬質ポリマービーズは、10%より大き

い架橋率を有し、普通は約20%~80%の範囲の架橋率を有し、より普通には約25%~60%の範囲の架橋率を有するだろう。計算または理論上の架橋率は、ポリエチレン性不飽和モノマーおよびモノエチレン性不飽和モノマーの両方を含むモノマーの全重量で割ったポリエチレン性不飽和モノマーの重量として定義される。

好ましいポリマーのビーズは、便利には液体-液体系での懸濁重合により形成される。一般に、モノマー、重合触媒（使用する場合）および不活性であるが十分に混和性の液体プロゲンを含む溶液が形成される。この溶液は水に不混和性である。次いでこの溶液を、懸濁化を促進するための界面活性剤および分散剤などの添加剤を通常含む水性溶液中に懸濁する。所望のサイズの離散小滴を有する懸濁液が確立されたら、重合を行う（典型的には温度上昇または照射により反応体を活性化することにより）。重合が完了したら、生じた硬質ビーズを懸濁液から回収する。この時点でのビーズは固体の多孔質構造であり、不活性の水不混和

性液体の周りにポリマーが形成され、それにより細孔網状構造を形成している。従って、液体ポロゲンは“細孔形成剤”として働いており、そして形成されたビーズの細孔を占有している。

ポロゲンとして適当な材料は、次の規準を満たす液体物質であろう。

1. モノマー混合物と十分に混和性であるか、または少量の非水混和性溶媒の添加により十分に混和性にすることができ；
2. 水と不混和性であるか、または多くてもごくわずかにのみ可溶であり；
3. モノマーに関して不活性であり、そして使用される重合触媒と接触した時および重合を開始するのに必要な条件（例えば温度および照射）にさらした時に安定であり；そして
4. 重合が完了したら、ビーズの細孔網状構造から容易に抽出される。

適当なポロゲンは広範囲の物質、特に不活性の非極性有機溶媒を含む。最も便利な例のうちの幾つかは、アルカン、シクロアルカンおよび芳香族

化合物である。そのような溶媒の特定例は、5～12個の炭素原子を有する直鎖または枝分れ鎖アルカン、5～8個の炭素原子を有するシクロアルカン、ベンゼン、並びにアルキル置換ベンゼン、例えばトルエンおよびキシレンである。ポロゲンの抽出は、溶媒抽出、蒸発または類似の常用の操作により行われ得る。ポロゲン抽出段階は、所望の活性物質による含浸前に重合構造からの不要な種の除去を達成する。そのような不要な種には、未反応のモノマー、残余の触媒、並びにビーズ表面上に残っている界面活性剤および／または分散剤が含まれる。

ポロゲンの抽出は、ポロゲンの化学的性質および存在する他の種のもとの共同したその挙動に応じて様々な方法で行われ得る。例えば、好ましくは真空装置（例えばブフナー漏斗）を使った濾過により、懸濁液からビーズを回収する。次いで、ビーズを適当な溶媒で洗浄し、ポリマーに結合していない有機種（ビーズ表面上に付着している界面活性剤、未反応のモノマーおよび残余の触媒を

含む）およびポロゲン自体を除去する。そのような溶媒の例は、単独または水溶液中のイソプロパノールである。洗浄が終了したら、好ましくは真空中での乾燥により溶媒自体を除去する。

ある場合には、他の抽出方法が使用される。即ち、ポロゲン、未反応のモノマーおよび水が共沸混合物を形成するような場合である。このような場合、水蒸気蒸留がビーズからポロゲンを抽出する効果的な方法である。この後、真空下での乾燥を行ってもよい。

ビーズが乾燥されそしてポロゲンおよび不要な有機材料を含まなくなれば、その場での(in situ)酸化法または適当な溶媒中のメラニン分散液の吸収のいずれかにより、メラニン色素が個々のビーズの内部細孔網状構造中に導入される。メラニン色素を導入する方法は後で詳細に記載されるだろう。

ポリマーデリバリーシステムのビーズを調製する際に使用される重合方法を変更し、ビーズの多孔度および粒径の両方を調節することができる。

粒径は主として攪拌の程度により調節され、より奇麗な攪拌はより小さい小滴を生じ、よってより小さい重合ビーズを生ぜしめる。それに対して、孔径および細孔容積は主として架橋密度により調節される。多孔度は、使用する架橋用モノマーの量を増やすか、モノマー混合物中のポロゲン濃度を増やすか、またはその両方により増加される。多孔度の増加はビーズの表面積を大きくし、よってビーズ中に収容し得るメラニン色素の重量パーセントを増加させる。ビーズ直径も不混和性相中の分散物質の濃度により影響される。

ポリマーデリバリーシステム中のビーズ直径は、約5～100ミクロンの範囲であろう。約5ミクロンから多くても約70ミクロンまでの範囲の平均直径を有するビーズが好ましく、約10ミクロン～約40ミクロンの範囲のビーズ直径が特に好ましい。

ビーズ内部の孔径は様々な異なることができ、最適な孔径は使用するポリマーの化学的性質および活性物質の拡散性質に依存するだろう。従って製剤全体にとって最も望ましい特性を得るために

は、システムごとに異なる細孔容積分布の最適領域を要求するだろう。しかしながら一般に、最良の結果は約0.1～約2.0 cc/g、好ましくは約0.3～約1.0 cc/gの範囲の全細孔容積；約1～約500 ml/g、好ましくは約20～約200 ml/gの範囲の細孔表面積；および約0.001～約3.0 ミクロン、好ましくは約0.003～約1.0 ミクロンの範囲の孔径で得られる。常用の孔径の測定および表示方法に従って、孔径は窒素または水銀ポロシメトリーなどの技術により測定され、そして円筒形の細孔のモデルに基づく。

本発明の架橋ポリマービーズを形成させるために、ポリエチレン性不飽和モノマー、即ち少なくとも2つの不飽和部位を有するモノマーを重合させるか、または1もしくは複数のポリエチレン性不飽和モノマーの存在下でモノエチレン性不飽和モノマーを重合させることが必要である。後者の場合、架橋率は、モノエチレン性不飽和モノマーとポリエチレン性不飽和モノマーの相対量を比較考慮することにより調節することができる。

ニルメチルエーテル、ビニルエチルエーテル、ビニルプロピルエーテルおよびビニルイソブチルエーテル等を含む。

あたかも1つのみの不飽和基を有するように通常作用するポリエチレン性不飽和モノマー、例えばイソプロペン、ブタジエンおよびクロロブレンは、モノエチレン性不飽和モノマー内容物の一部として使用することができる。

そのようなポリマービーズを調製するのに適当なポリエチレン性不飽和架橋用モノマーは、ジアリルフタレート、エチレングリコールジアクリレート、エチレングリコールジメタクリレート、トリメチルオールプロパントリメタクリレート、ジビニルスルホン；エチレングリコール、グリセロール、ペンタエリトリール、ジエチレングリコール、グリコールのモノチオールおよびジチオール誘導体並びにレゾルシノールの、ポリビニルおよびポリアリルエーテル；ジビニルケトン、ジビニルスルフィド、アクリル酸アリル、マレイン酸ジアリル、フマル酸ジアリル、コハク酸ジアリル、炭

ポリマーデリバリーシステム用のポリマービーズを調製するのに適当なモノエチレン性不飽和モノマーは、エチレン、プロピレン、イソブチレン、ジイソブチレン、スチレン、エチルビニルベンゼン、ビニルトルエンおよびジシクロペンタジエン；アクリル酸およびメタクリル酸のエステル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、アミル、ヘキシル、オクチル、エチルヘキシル、デシル、ドデシル、シクロヘキシル、イソボルニル、フェニル、ベンジル、アルキルフェニル、エトキシメチル、エトキシエチル、エトキシプロピル、プロポキシメチル、プロポキシエチル、プロポキシプロピル、エトキシフェニル、エトキシベンジルおよびエトキシシクロヘキシルエステル；ビニルエステル、例えば酢酸ビニル、プロピオン酸ビニル、酪酸ビニルおよびラウリン酸ビニル；ビニルケトン、例えばビニルメチルケトン、ビニルエチルケトン、ビニルイソプロピルケトンおよびメチルイソプロピルケトン；ビニルエーテル、例えばビ

酸ジアリル、マロン酸ジアリル、シュウ酸ジアリル、アジピン酸ジアリル、セバシン酸ジアリル、セバシン酸ジビニル、酒石酸ジアリル、珪酸ジアリル、トリカルバリル酸トリアリル、アコニット酸トリアリル、クエン酸トリアリル、リン酸トリアリル、ジビニルナフタレン、ジビニルベンゼン、トリビニルベンゼン；ベンゼン核上に置換された1～2個の炭素原子を含むアルキル基を1～4個有するアルキルジビニルベンゼン；ベンゼン核上に置換された1～2個の炭素原子を含むアルキル基を1～3個有するアルキルトリビニルベンゼン；トリビニルナフタレンおよびポリビニルアントラセンを包含する。

特に好ましい本発明のポリマーデリバリーシステムは、メチルメタクリレートとエチレングリコールジメチルメタクリレートとの共重合により形成される。普通、メチルメタクリレートは、モノマー混合物の約10～80%、より普通にはモノマー混合物の約45～55%の範囲で存在し、エチレングリコールジメチルメタクリレートがその混合物の

残部を形成するだろう。

化学浸透エンハンサー（および所望により薬剤）は、エンハンサー含有粒子が一段階で形成される場合はボロゲン（またはボロゲン溶液の一部）としてポリマー粒子に導入されるか、またはボロゲンが抽出された後でビーズ中への吸収により導入される。好ましい導入方法はボロゲンの性質によるが、上記の必要条件を満たすエンハンサーには一段階調製方法が適当であろう。

しかしながら、ほとんどの薬剤は一段階調製方法に不適当であるので、薬剤を含む適当な溶液の吸収により、予め形成された粒子中に導入されるだろう。粒子中に導入されたら、薬剤を粒子内部で固体形にしておくために液体担体を蒸発させることが時には望ましいかもしれない。あるいは、特に担体がマトリックス層材料と適合性である場合、薬剤は粒子内部の溶液中に保持されてもよい。

本発明の経皮ドラッグデリバリーシステムは、単一のデリバリー装置において複数のタイプの粒子を使用することができる。例えば、エンハンサ

ーと薬剤が粒子中に含まれている時、エンハンサーと薬剤の放出速度を個別に調節するために異なるビーズタイプを使用することがしばしば望ましいだろう。ビーズのパラメーター、例えば直径、孔径、細孔容積、表面電荷、組成等を変化させ、薬剤とエンハンサーの両方にとって望ましい放出速度を得ることができる。

長い放出期間を得るためにビーズの性質を変えることもできる。例えば、ビーズの一部分は初期の時間、例えば24時間に渡りエンハンサーおよび／または薬剤を放出させるために設計され、そして残りの部分はより長い期間、例えば48時間、72時間等に渡り放出させるために設計され得る。このようにして、単一タイプのビーズのみを使用したら不可能であろう長期間に渡る放出を行うことができる。

本発明のドラッグデリバリーシステムは、動物および人間の治療用途において事実上全てのタイプの脊椎動物宿主を治療するために用いることができる。経皮デリバリー装置は、ほとんど、内部

接着システムの一部として、または該装置を皮膚にテープで貼るかもしくは固定することにより、皮膚上に外部的に置かれるだろう。そのような経皮処置システムに加えて、本発明のドラッグデリバリーシステムは、移植片、紙剤、子宮内装置、坐剤、眼内挿入物等の形で内部的に使用することもできる。外部適用の場合は、エンハンサー（および所望により薬剤）をポリマー粒子からマトリックス層中に放出させるために宿主または開業医が該装置のパッキング層を周期的にこすることがしばしば望ましいだろう。処置される宿主への全身投与に備えた薬剤の経皮輸送を行うために、薬剤中のエンハンサーがマトリックス層から容易に利用可能であろう。

第1図について説明する。経皮パッチの形の経皮ドラッグデリバリーシステムはパッキング層12およびマトリックス層14を含む。マトリックス層14は、適当な接着材料、例えばポリイソブチレンまたはアクリル樹脂から形成され、そして至る所に分散された多数のポリマー粒子16を含む。ポリ

マー粒子16は少なくとも化学浸透エンハンサーを含むだろう。投与しようとする薬剤はマトリックス層内部または追加のポリマー粒子16の内部に固体または液体として存在することができる。粒子16の物理的性質は、上述したように同一であることもできるしまたは異なることもできる。経皮パッチ10は、接着性マトリックス14が皮膚表面と密着するように宿主の皮膚の所望の領域上に置かれる。所望であれば、ポリマー粒子16からのエンハンサーおよび／または薬剤の放出を促進するために、パッキング層12をこすってもよい。

第2図について説明する。一体式の経皮デリバリーシステムが図示されている。一体式システム20は経皮パッチ10と同様であるが、ただしマトリックス層24およびパッキング層26に面して別の接着層22が提供される。ポリマー粒子28はマトリックス層24中に分散されており、そして所望により接着層22中に分散されてもよい。経皮パッチと同様に、該ポリマーは少なくとも化学浸透エンハンサーを含み、そして所望により投与しようとする

薬剤を含んでもよい。この一体式システム20は、接着層22を宿主の皮膚表面上に置くことにより適用される。薬剤およびエンハンサーは両方とも接着層に少なくとも部分的に可溶であり、マトリックス層から皮膚または膜への輸送を可能にするであろう。

第3図は、囲い32および囲い内部のマトリックス層34を含んで成る貯蔵槽システム30を示す。囲い32の少なくとも一部分は、薬剤およびエンハンサーに対して透過性である材料から形成される。上記と同様、ポリマー粒子36はマトリックス層34中に分散されており、そして制御された方式でエンハンサー（および所望により薬剤）をマトリックス層中に放出する。薬剤はマトリックス層中に存在してもよいし、または追加のポリマー粒子36内部に隔離されてもよい。薬剤とエンハンサーは、囲い32の透過性部分を通してそれらの周囲にやがて浸透する。第3図において示したように、貯蔵槽システム30は、宿主により内部的に使用される挿入物または賦剤として適当である。

第2図は、本発明の理論に従って作成される一体式経皮デリバリーシステムを示す。経皮エンハンサーおよび／または薬剤を含有するポリマー粒子は、接着層から独立したマトリックス層中に分散される。

第3図は、本発明の理論に従って作成される貯蔵槽経皮デリバリーシステムを示す。経皮エンハンサーおよび／または薬剤を含有するポリマー粒子は、薬剤とエンハンサーに対して透過性である膜の内部に含まれる貯蔵槽マトリックス中に分散される。

第4図は、貯蔵槽装置の別の構成図であり、この場合周辺の接着層は貯蔵槽マトリックスを取り囲む膜上に提供される。

なお、図中の主要な部分を表わす符号は次の通りである。

- 10…経皮パッチ、
- 12…バックリング層、
- 14…マトリックス層、
- 16…ポリマー粒子、

経皮使用に適当な貯蔵槽システム40を第4図に示す。ここでは囲いはバックリング層42並びに薬剤およびエンハンサー透過性表面層44を含んで成る。バックリング層42および表面層44はそれらの末端付近でシールされており、その中にマトリックス層46を含有する。上記の態様と同様に、ポリマー粒子48はマトリックス層46に分散されており、そしてエンハンサーおよび所望により薬剤をマトリックス層中に放出することができる。接着材料50は、該システム40を宿主の皮膚に固定するために表面層44のほぼ周囲に提供される。宿主の皮膚を通る薬剤の浸透を妨害しなければ、所望により接着材料50は表面層44全体を横切って拡張することができる。

4. 図面の簡単な説明

第1図は、本発明の理論に従って作成された経皮接着装置を示す。経皮エンハンサーおよび／または薬剤を含有するポリマー粒子は、宿主の皮膚または膜に直接固定される接着マトリックス中に分散される。

- 22…接着層、
- 32…囲い、
- 44…表面層、
- 50…接着材料。

特許出願人

アドバンスト ポリマー システムズ、
インコーポレイティド

特許出願代理人

弁理士 青 木 朗
弁理士 石 田 敬
弁理士 山 口 昭 之
弁理士 西 山 雅 也

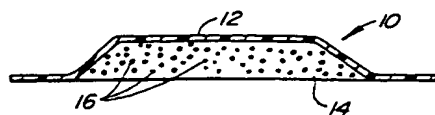


FIG. 1.

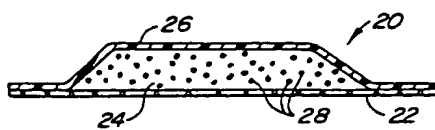


FIG. 2.

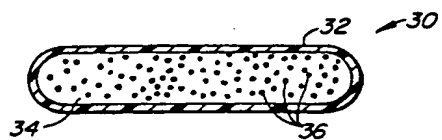


FIG. 3.

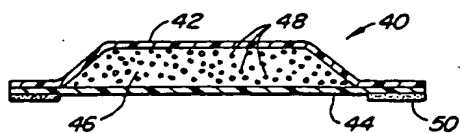


FIG. 4.